

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 312 242

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 75 16940

(54) Nouveaux dérivés du pyrazole, leur préparation et médicament contenant ces substances.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/415; C 07 D 231/12.

(22) Date de dépôt 30 mai 1975, à 14 h 22 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 52 du 24-12-1976.

(71) Déposant : Société dite : KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., résidant au Japon.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

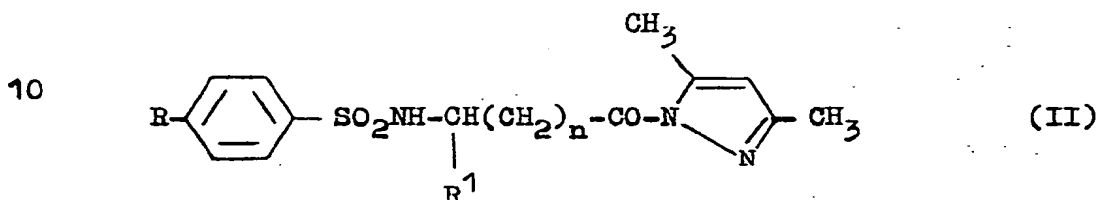
(74) Mandataire : Cabinet Casanova et Akerman.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

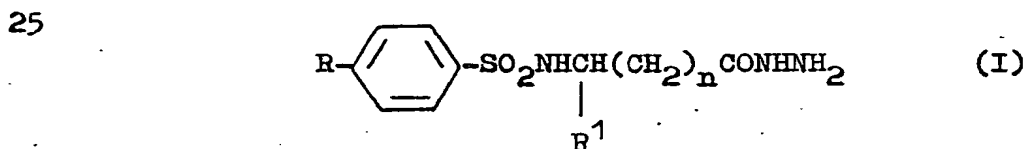
La présente invention concerne de nouveaux dérivés du pyrazole utilisables comme antidiabétiques, leur préparation et les médicaments qui les contiennent comme matière active.

5 Ces composés peuvent être représentés par la formule II ci-dessous



dans laquelle le symbole R représente le radical 2-acétylamino-
 15 éthyle, 2-éthoxycarbonylaminoéthyle, 2-(2'-méthoxy-5'-chloro-benzoylamino)éthyle, 2-(2'-pyrazine-carbonylamino)-éthyle, isobutyle ou cyclohexyle ou bien un atome de chlore, n est le nombre 0 ou 1 si R¹ est un atome d'hydrogène, tandis que n est le nombre 0 si R¹ est un radical méthyle, phényle ou benzyle.

20 Selon cette invention, les présents composés antidiabétiques peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule générale I ci-dessous



30 dans laquelle, R, R¹ et n ont les mêmes significations que dans la formule II ci-dessus, avec une proportion équimolaire ou un excès d'acétylacétone dans un solvant approprié tel que par exemple un alcool ou autres, la cyclisation se faisant très facilement en un dérivé du pyrazole de formule II ci-dessus.

35 Cette réaction se fait souvent facilement quand on ajoute une trace d'acide acétique, et parfois l'acide acétique constitue un solvant très approprié pour la conduire.

Les nouveaux composés selon l'invention constituent de très intéressants agents antidiabétiques, comme le

BAD ORIGINAL

montrent les études pharmacologiques qui sont décrites ci-après, dans lesquelles les animaux d'expérience utilisés ont toujours été, sauf indication contraire, des rats mâles "Sprague Dawley".

- 1) Action hypoglycémiant chez des rats non diabétiques
5 (screening).

On fait jeuner les rats pendant 16 à 18 heures avant de procéder à l'essai et on utilise ceux qui pèsent de 140 à 160 g, auxquels on injecte par voie hypodermique une solution de glucose (100 mg/0,5 ml/150 g de poids corporel).

- 10 Chaque composé étudié est mis en suspension dans de la carboxyméthyl-cellulose (CMC) à 1 % et on donne aux rats par la voie orale environ 0,5 ml de la suspension, ce qui correspond à 100 mg du composé par kg de poids corporel. 2 et 5 heures après cette administration, on prélève des échantillons de sang
15 de la veine de la queue et on détermine le taux de glycémie sur 0,1 ml de chaque échantillon par la méthode micro-analytique de Momose, décrite dans la publication SOGO-RHINSHO 11, 120 (1962).

En résumé, cette méthode est la suivante :

- 20 Principe.

L'acide 3,5-dinitrophtalique est réduit par le glucose en un composé azoïque stable de couleur rouge orangé qui se forme par l'intermédiaire de l'acide hydroxyaminophtalique, en milieu basique.

- 25 Méthode 1) Déprotéinisation.

A 0,5 ml d'eau on ajoute 0,1 ml de sang, on secoue pour provoquer l'hémolyse puis on ajoute 1,7 ml d'une solution 0,06N d'hydroxyde de baryum et à la solution brun foncé obtenue on ajoute 1,7 ml d'une solution de sulfate
30 de zinc à 1 g/dl, on secoue énergiquement puis on laisse reposer pendant 2 à 3 minutes avant de centrifuger.

- 2) Développement de la couleur

a) Echantillon

On ajoute 1 ml d'une solution d'acide 3,5-dinitrophtalique (1,5 g de 3,5-dinitrophtalate de monopyridinium dans 500 ml d'eau) et 1 ml d'une solution de carbonate et d'hyposulfite de sodium (125 - 25 g/500 ml) à 2 ml du liquide surnageant, on chauffe le mélange à 100°C pendant 10 minutes et après refroidissement avec de l'eau courante pendant 3 minutes,
40 on complète à 20 ml avec de l'eau.

BAD ORIGINAL

b) Référence (témoin comparatif)

A 2 ml d' au on ajoute la solution d'acide 3,5-dinitrophthalique et une solution alcaline et on traite le mélange de la même manière que ci-dessus.

5 3) Colorimétrie

L'absorbance du témoin comparatif à 450nm étant réglée à 0, l'absorbance de l'échantillon étudié correspond au taux de sucre sanguin (glycémie).

Les résultats obtenus sont indiqués dans le
10 tableau 1 ci-dessous, qui montre l'efficacité des présents composés.

T A B L E A U 1

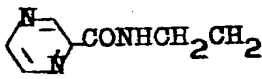
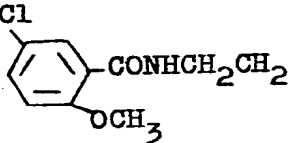

Abaissment de la glycémie par les composés de
l'invention chez des rats non diabétiques

15

$$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2)_n\text{CON}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_3$$

R¹

20

Composés	R	R ¹	n	Abaissment % de la glycémie par rapport au témoin comparatif	
				après 2 heures	après 5 heures
Exemple 1	H	H	1	22,1*	19,8
" 2	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂	H	1	37,1**	26,0**
25 " 3	 CONHCH ₂ CH ₂	H	1	41,7	25,7
" 4	Cl	H	0	41,9**	25,2**
" 5	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂	H	0	35,2**	34,1**
" 6	C ₂ H ₅ OCONHCH ₂ CH ₂	H	0	33,3**	22,1**
30 " 7	C ₂ H ₅ OCONHCH ₂ CH ₂	H	1	41,6**	23,3**
" 8	Cl	H	1	42,5**	22,1**
" 9	 CONHCH ₂ CH ₂	H	0	48,1**	17,7**
35 " 10	 CONHCH ₂ CH ₂	H	0	42,1	3,3
" 11	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	0	37,9	1,4
" 12	Cl	C ₆ H ₅	0	32,6	4,0
" 13	Cl	CH ₃	0	51,3	5,0
40 " 14	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	0	43,6	-0,9
Tolbutamide				54,1**	52,4**

BAD ORIGINAL

(suite et fin du tableau I)

* Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,05$)

** Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,01$).

2) Durée d'action du composé 4.

5 Pour confirmer encore l'efficacité des présents
composés, on a procédé à des examens plus poussés avec le
composé le plus représentatif, à savoir le composé de l'exemple 4
(composé 4), qui a été mis en suspension dans de la CMC
à 1 % et administré par la voie orale à la dose de 50 mg/kg
10 aux rats à jeun et auxquels on avait donné le glucose, en
opérant comme dans l'essai précédent. Les taux de glycémie
sont déterminés par la méthode de Momose 2, 4 et 6 heures
après l'administration du corps actif.

15 Les résultats sont donnés dans le tableau 2,
qui montre que l'effet hypoglycémiant du composé 4 est plus
durable que celui du tolbutamide

T A B L E A U 2

Durée d'action du composé 4

Glycémie (mg% \pm SE)

20	Composés	Dose (mg/kg)	Nom- bre d'ani- maux	Avant l'admi- nistra- tion	Glycémie (mg% \pm SE)		
					2 heures	4 heures	6 heures
	Témoin	0	8	85,2 \pm 2,7	78,8 \pm 4,6	85,0 \pm 3,3	88,7 \pm 3,5
25	Composé 4	50	8	85,6 \pm 3,2	50,9 \pm 1,2**	63,1 \pm 3,0**	74,0 \pm 1,6*
	Tolbutamide	50	8	86,2 \pm 2,1	44,7 \pm 5,0**	60,4 \pm 5,4**	80,7 \pm 5,4

* Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,05$)

** Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,01$).

30 3) Influence de la dose sur l'effet hypoglycémiant
du composé 4.

Le composé 4 ainsi que le tolbutamide sont
administrés par la voie orale à diverses doses aux rats à jeun
auxquels on a donné du glucose. Comme le montre le tableau 3,
35 le composé de l'invention réduit fortement la glycémie, même
à la dose de 1,14 mg/kg.

BAD ORIGINAL

Par contre, le tolbutamide est peu efficace aux faibles doses.

T A B L E A U 3

Influence de la dose sur l'abaissement de la glycémie de rats auxquels on a donné le composé 4

	Composés	Dose (mg/kg)	Nombre d'ani- maux	Glycémie (mg% \pm SE)	Abaissment % par rapport au témoin
10	Témoin	0	7	91,1 \pm 3,2	0
	Composé 4	0,56	7	77,5 \pm 6,6	14,9
	"	1,14	7	73,4 \pm 6,4**	19,4
	"	3,38	7	72,3 \pm 4,1**	20,6
	"	6,75	7	69,2 \pm 7,8*	24,0
15	"	12,5	7	59,4 \pm 4,0**	34,8
	"	25	7	49,7 \pm 2,8**	45,4
	"	50	6	54,2 \pm 2,9**	40,5
	Tolbutamide	6,75	6	87,6 \pm 6,5	3,8
	"	12,5	6	92,4 \pm 3,5	-1,4
20	"	25	6	73,5 \pm 5,0*	19,3
	"	50	7	47,4 \pm 3,4**	48,0

* Ecart significatif ($p < 0,05$)

** Ecart significatif ($p < 0,01$).

25 4) Effet hypoglycémiant du composé 4 sur des rats ayant été rendus diabétiques par l'alloxane.

On injecte à des rats mâles, dans la veine de la queue, une solution fraîche d'alloxane à 2,5 % (50 mg/kg) et à compter du septième jour après cette administration d'alloxane, on leur injecte quotidiennement de l'insuline, à savoir 1 à 4 unités par jour. On utilise pour les essais les rats ainsi rendus diabétiques et qui survivent pendant plus de 2 mois avec les injections quotidiennes d'insuline. On fait jeûner les rats diabétiques pendant 24 heures après le dernier traitement à l'insuline puis on leur administre par la voie orale le composé étudié. On détermine les taux de glycémie par la méthode micro-analytique de Momose, avant cette administration ainsi que 2 heures, 4 heures et 6 heures après.

BAD ORIGINAL

Comme les cellules pancréatiques β des îlots de Langerhans ont été détruites par l'alloxane, le tolbutamide n'a pu exercer son effet hypoglycémiant. On peut en revanche observer l'effet hypoglycémiant du composé 4, dont la durée est supérieure à celle de l'effet de la phenformine (phénéthylbiguanide) au point que ce composé se montre efficace même 6 heures après son administration (voir le tableau 4 ci-dessous).

T A B L E A U 4

10 Abaissement de la glycémie par le composé 4 chez les rats qui ont été rendus diabétiques par l'alloxane.

Composés	Dose (mg/kg)	Nom- bre d'ani- maux	Avant l'admi- nistra- tion	Glycémie (mg% \pm SE)		
				2 heures	4 heures	6 heures
15 Témoin	0	7	374,5 \pm 34,9	353,7 \pm 35,4	294,5 \pm 34,2	184,2 \pm 22,4
Composé 4	100	7	352,1 \pm 31,6	267,6 \pm 34,3**	172,4 \pm 35,1**	97,8 \pm 13,4**
Phenformine	100	7	368,7 \pm 31,3	262,2 \pm 43,3*	196,0 \pm 48,9	133,7 \pm 29,3

* Ecart significatif ($p < 0,05$)

20 ** Ecart significatif ($p < 0,01$).

5) Effet hypoglycémiant du composé 4 sur des rats surrénoprives (qui ont subi l'ablation des glandes surrénales).

On enlève aux rats les glandes surrénales

25 gauche et droite, pendant 6 ou 7 jours on leur donne comme eau à boire une solution salée à 1 % puis on les fait jeûner pendant 16 à 18 heures avant de procéder aux essais. On commence par une administration hypodermique dans le dos d'une solution de glucose, à raison de 100 mg pour 150 g de poids corporel, et

30 aussitôt après on leur donne par la voie orale le composé 4 en suspension dans de la CMC à 1 %. Deux heures après cette administration orale, on prélève du sang de la veine cave inférieure des rats sous anesthésie (pentobarbital sodique) et on détermine les taux de glycémie par la méthode de Momose.

35 Comme le montre le tableau 5, le composé 4 abaisse fortement la glycémie, même à la faible dose de 0,125 mg/kg.

BAD ORIGINAL

T A B L E A U 5

Abaissment de la glycémie par le composé 4 sur les rats
surrénoprives

	Composés	Dose (mg/kg)	Nombre d'ani- maux	Glycémie (mg % \pm SE)	Abaissment % par rapport au témoin
5	Témoin	0	7	78,8 \pm 3,8	0
	Composé 4	0,125	6	37,9 \pm 5,5**	51,9
	"	0,25	6	23,3 \pm 4,0**	70,4
10	"	0,50	6	17,8 \pm 3,6**	77,5
	"	1,0	7	12,9 \pm 1,4**	83,6
	"	2,0	6	14,5 \pm 3,2**	81,6
	"	4,0	7	14,6 \pm 2,9**	81,6
	Tolbutamide	15	6	45,7 \pm 7,3**	42,0
15	"	30	8	16,4 \pm 2,1**	79,2
	"	60	7	9,5 \pm 0,6**	87,9

** Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,01$).

20 Le composé 4 selon l'invention, à la dose de
4 mg/kg, exerce aussi son activité hypoglycémiant sur des
taux élevés de glycémie de rats surrénoprives, glycémie qui
a été provoquée par une injection sous-cutanée d'adrénaline
(50 mg/kg) ou par une injection intraveineuse d'acétate
d'hydrocortisone. Le composé 4 s'avère particulièrement effi-
25 cace contre l'hyperglycémie induite par l'adrénaline.

6) Effet sur le taux sérique d'acides gras libres
(AGL) chez des rats non diabétiques.

On fait jeûner des rats pendant 16 à 18 heures
et on utilise pour les essais ceux qui pèsent 130 à 160 g.
30 On leur donne par la voie orale le composé 4 en suspension
dans de la CMC à 1 % et 90 minutes après cette administration,
on prélève du sang de la veine cave pulmonaire, les rats
étant anesthésiés par le pentobarbital sodique. On détermine
les taux de glycémie par la méthode de Momose et les taux
35 sériques d'AGL par la méthode de Itaya et Ui décrite dans la
publication J. Lipid Res., 6 16 (1965).

BAD ORIGINAL

On voit d'après le tableau 6 que le composé 4 et le tolbutamide abaissent beaucoup la glycémie, et par ailleurs que le composé 4 se montre plus efficace que le tolbutamide dans l'abaissement du taux sérique d'AGL, tandis que dans ces 5 essais la phenformine n'abaisse ni la glycémie ni le taux sérique d'AGL.

T A B L E A U 6
Abaissement du taux sérique d'AGL chez les rats normaux

10	Médicaments	Dose (mg/kg)	Nombre d'ani- maux	Taux de gly- cémie (mg/dl)	Taux sérique d'AGL (μ Eq/dl)
	Témoin	0	10	116,7 \pm 6,1	49,6 \pm 12,8
	Composé 4	100	10	66,5 \pm 6,0**	17,4 \pm 5,8**
15	Tolbutamide	100	10	57,7 \pm 12,1**	30,8 \pm 15,6**
	Phenformine	100	10	103,0 \pm 6,9	59,8 \pm 18,0

** Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,01$).

On a procédé à d'autres essais pour rendre plus 20
claire l'efficacité du composé 4 sur le taux sérique d'AGL.
On prélève des échantillons de sang une demi-heure, 1 heure, 2 heures, 4 heures et 6 heures après une administration orale de 50 mg/kg du composé à des rats à jeun et on détermine les 25
taux sériques d'AGL. Comme le montre la figure annexée, le
composé de la présente invention abaisse beaucoup les AGL
et cet effet peut être observé 6 heures après son administration.
Par contre, le tolbutamide et la glymidine sodique n'abaissent
que peu les AGL.

7) Effet du composé 4 donné par la voie orale pendant 30
10 jours sur la glycémie et les AGL sériques de rats
non diabétiques.

Le composé, en suspension dans de la CMC à 1 %, est donné par la voie orale une fois par jour pendant 10 jours à des rats en bonne santé pesant de 140 à 160 g, que l'on a 35
fait jeûner pendant 16 à 18 heures avant la dernière adminis-
tration. On prélève des échantillons de sang 90 minutes après
la dernière administration et on détermine les taux de gly-
cémie et les taux sériques d'AGL. Comme le montre le tableau 7,

le composé 4 abaisse beaucoup les AGL sériques, même à la faible dose de 0,8 mg/kg par jour, dose qui est insuffisante pour un effet hypoglycémiant élevé.

T A B L E A U 7

- 5 Effets du composé 4, administré pendant 10 jours consécutifs, sur la glycémie et les AGL sériques de rats normaux.

	Médicaments	Dose (mg/kg)	Nombre d'ani- maux	Taux de glycémie (mg/dl)	Taux d'AGL sériques (μ Eq/dl)
10	Témoin	0	8	94,9 \pm 3,6	73,8 \pm 5,4
	Composé 4	0,8	6	81,6 \pm 4,8*	46,8 \pm 5,1**
	"	3,1	8	74,4 \pm 6,6*	35,9 \pm 2,9**
	"	12,5	7	74,8 \pm 3,9**	27,1 \pm 1,5**
	"	50,0	8	69,9 \pm 6,7**	27,9 \pm 1,5**
15	Tolbutamide	50,0	8	33,6 \pm 6,3**	45,1 \pm 2,7**

* Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,05$)

** Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,01$).

- 20 8) Effets sur les AGL sériques et autres taux lipidiques chez des rats ayant été rendus diabétiques par l'alloxane.

On travaille sur les rats qui ont été rendus diabétiques et préservés pendant 6 mois au moyen d'insuline de la même manière que dans l'expérience précédente. Lorsqu'on donne à ces rats le composé 4 par la voie orale, aux doses de 12,5 et 100 mg/kg, le taux sérique d'AGL est fortement abaissé en 1 heure et demie, et même 5 heures plus tard il est encore plus fortement abaissé, alors que le tolbutamide et la phenformine n'abaissent pas les AGL chez ces rats qui ont été rendus diabétiques par de l'alloxane. Si l'on administre oralement le composé 4 pendant 10 jours aux rats diabétiques, les taux d'AGL, de cholestérol et de triglycérides s'en trouvent très réduits, tandis qu'au contraire la phenformine n'abaisse pas les taux de lipides, augmentant plutôt les taux sériques d'AGL et de triglycérides.

BAD ORIGINAL

T A B L E A U 8

Effets du composé 4, administré pendant 10 jours consécutifs, sur les taux de lipides sériques chez des rats ayant été rendus diabétiques par l'alloxane

5	Médicaments	Dose (mg/kg)	Nombre d'ani- maux	AGL μ Eq/dl de sérum	Cholestérol mg/dl de sérum	Triglycérides mg/dl de sérum
	Témoin		8	64,8 \pm 10,0 (100)	59,4 \pm 3,8 (100)	55,1 \pm 6,9 (100)
10	Composé 4	100	8	28,5 \pm 7,6* (44,0)	46,1 \pm 2,9* (77,6)	22,1 \pm 4,6** (40,1)
	Phenformine	100	7	89,9 \pm 16,4 (138,7)	64,5 \pm 5,4 (106,9)	84,8 \pm 14,3 (153,9)

15 * Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,05$)

** Ecart significatif par rapport au témoin ($p < 0,01$).

20 9) Effets du composé 4 sur les taux de glycémie et d'AGL sériques chez des rats ayant été rendus diabétiques par l'alloxane et qui ont reçu une forte quantité de glucose.

25 On donne oralement aux rats diabétiques les doses respectives de 12,5 et 100 mg/kg du composé 4, avec 2 g/kg de glucose. Les taux de la glycémie et des AGL sériques sont fortement abaissés 3 heures après l'administration ($p < 0,005$), alors que la phenformine à la dose de 100 mg/kg élève beaucoup le taux des AGL sériques ($p < 0,05$) et que le tolbutamide et la glymidine sodique n'ont pas d'effet hypoglycémiant chez les rats ayant été rendus diabétiques par l'alloxane.

30 10) Effet hypoglycémiant du composé 4 sur des rats qui ont été rendus diabétiques par la streptozotocine.

35 On fait jeûner les rats pendant 16 heures puis on leur injecte par voie intraveineuse une dose de 65 mg/kg de streptozotocine et 48 heures après cette injection, on leur donne oralement le composé 4. On prélève des échantillons de sang 4 heures après cette administration orale et on

BAD ORIGINAL

détermine le taux de glycémie sur chaque échantillon.

Le tableau 9 ci-dessous montre que le composé 4 réduit d'une manière prononcée la glycémie, alors que le tolbutamide et la phenformine n'ont pas une forte activité hypoglycémiant dans le cas du diabète induit par la streptozotocine.

T A B L E A U 9

Effet sur la glycémie chez les rats qui ont été rendus diabétiques par la streptozotocine.

10	Médicaments	Dose (mg/kg)	Nombre d'ani- maux	Taux de glycémie		
				avant l'ad- ministration (mg %)	4 heures après (mg %)	% d'Abaisse- ment
15	Témoin		10	412,3 ± 10,9	340,6 ± 9,9	83,3 ± 3,6
	Composé 4	6,25	10	425,3 ± 10,5	263,2 ± 26,6*	61,9 ± 6,2*
	"	25	9	415,8 ± 12,2	251,2 ± 21,8***	59,8 ± 3,8***
	"	100	10	411,5 ± 16,9	231,4 ± 33,3**	54,3 ± 6,4***
	Tolbutamide	100	10	413,9 ± 10,2	327,8 ± 11,3	79,4 ± 2,7
20	Phenformine	100	9	417,1 ± 14,3	330,9 ± 10,6	79,9 ± 2,9

Ecart significatif par rapport au témoin (* $p < 0,02$,

** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$ et **** $p < 0,001$).

11) Effet du composé 4 sur le taux glycogénique du foie de rats chargés du glucose.

On fait jeûner les rats pendant 16 à 18 heures puis on leur donne oralement le composé 4 en suspension dans une solution de glucose à 40 %, à savoir 5 ml de la suspension par kg de poids corporel, et 3 heures après cette administration on dose le glycogène dans le foie. On trouve une diminution importante de la teneur en glycogène ($p < 0,001$), tandis que ni le tolbutamide ni la phenformine n'ont un tel effet.

12) Effet de synergie sur l'activité de l'insuline.

On détermine les taux de glycémie de rats non diabétiques respectivement après une injection hypodermique d'insuline (0,1 unité/kg), après une administration orale du composé 4 (25 mg/kg) et après des administrations

BAD ORIGINAL

simultanées d'insuline et du composé 4. On observe que l'association d'insuline et du composé 4 abaisse plus efficacement la glycémie que chacune de ces deux substances administrée seule (somme des deux effets individuels). En ce qui concerne le tolbutamide, son association avec l'insuline n'est pas plus efficace que l'administration du tolbutamide seul.

13) Toxicité aiguë.

Même la dose orale maximale du composé 4 qu'il est techniquement possible d'administrer, soit environ 17 g/kg, ne tue aucune souris ni aucun rat. La croissance et le développement des animaux ne sont pas modifiés et on n'observe aucun effet de ce composé sur le système nerveux central. Sa toxicité peut donc être considérée comme extrêmement faible.

Des résultats des examens pharmacologiques que l'on vient de décrire, on peut conclure que les nouveaux composés selon cette invention sont des produits extrêmement intéressants. Ils ont des effets hypoglycémiantes puissants, même sur le diabète induit par l'alloxane ou par la streptozotocine, ce qui est très important du fait que, comme cela est bien connu, le diabète sucré est un état métabolique anormal dû à une insuffisance d'insuline. De plus, ces composés ont le pouvoir remarquable d'améliorer non seulement le métabolisme des glucides mais aussi celui des lipides.

Exemples de préparation des composés selon l'invention.

EXEMPLE 1 :

Synthèse du 1-(N-benzène-sulfonyl-β-alanyl)-3,5-diméthylpyrazole.

On chauffe au reflux pendant 3 heures une solution de 10 g d'hydrazide de la N-benzène-sulfonyl-β-alanine et 5 g d'acétylacétone dans 50 ml d'éthanol, on verse ensuite le mélange de réaction dans 150 ml d'eau et après refroidissement, on sépare par filtration les cristaux formés. On obtient après séchage 12,5 g du produit brut, soit un rendement de 99 %, dont une recristallisation dans de l'éthanol donne 7,1 g de produit pur fondant à 113-115°C. Le rendement est de 56 %.

Analyse :

Calculé pour $C_{14}H_{17}O_3SN_3$: C	54,72;	H	5,58;	N	13,68
Trouvé	: C	54,74;	H	5,52;	N	13,89.

BAD ORIGINAL

EXEMPLE 2 :

Synthèse du 1-N-[p-(2-acétaminoéthyl)benzène-sulfonyl]-β-alanyl-3,5-diméthylpyrazole.

- On prépare ce composé en opérant comme dans l'exemple 1 ci-dessus, en faisant réagir l'acétylacétone avec l'hydrazide de la N-[p-2-acétaminoéthyl)benzènesulfonyl]-β-alanine. Une recristallisation dans du méthanol à 50 % donne le produit pur fondant à 127-128°C. Rendement 60 %.

Analyse :

- calculé pour $C_{18}H_{24}O_4SN_4$: C 54,78 ; H 6,17 ; N 14,28
trouvé : C 54,78 ; H 5,97 ; N 14,12.

EXEMPLE 3 :

Synthèse du 1-N-{p-[2-(2-(2-pyrazine-carbonylamino)éthyl)]benzènesulfonyl}-β-alanyl-3,5-diméthylpyrazole.

- En opérant comme dans l'exemple 1, on traite l'hydrazide de la N-{p[2-(2-pyrazine-carbonylamino)éthyl]benzènesulfonyl}-β-alanine avec l'acétylacétone, et une recristallisation dans du méthanol à 50 % donne le produit cherché à l'état pur, point de fusion 154-156°C. Rendement 51 %.

Analyse :

- calculé pour $C_{21}H_{24}O_4SN_6$: C 55,25 ; H 5,30 ; N 18,41
trouvé : C 55,30 ; H 5,28 ; N 18,31.

EXEMPLE 4 :

Synthèse du 1-(N-p-chlorobenzène-sulfonyl-glycyl)-3,5-diméthylpyrazole.

- On fait réagir l'hydrazide de la N-p-chlorobenzène-sulfonylglycine avec l'acétylacétone. Une recristallisation dans de l'éthanol du produit formé donne le produit pur fondant à 135-136°C. Rendement 60,3 %.

Analyse :

- calculé pour $C_{13}H_{14}O_3N_3SCl$: C 47,64 ; H 4,31 ; N 12,82
trouvé : C 47,47 ; H 4,28 ; N 13,06.

EXEMPLE 5 :

Synthèse du 1-N-[p-(2-acétaminoéthyl)-benzène-sulfonyl]-glycyl-3,5-diméthylpyrazole.

- On ajoute 2 ml d'acide acétique à une solution

BAD ORIGINAL

de 6,28 g d'hydrazide de la N-[p-2-acétaminoéthyl)-benzène-sulfonyl]-glycine et de 2 g d'acétylacétone dans 150 ml d'éthanol, on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures puis on le concentre sous pression réduite et on le dissout dans du chlorure de méthylène. On lave la solution avec une solution aqueuse à 5 % de K_2CO_3 , on la sèche sur du sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On obtient ainsi 7,52 g de produit brut, soit un rendement de 92,4 %, dont une recristallisation dans l'éthanol donne 4,27 g de produit pur, point de fusion 136-138°C. Rendement 53,9 %.

Analyse :

calculé pour $C_{17}H_{22}N_4O_4S$: C 53,97 ; H 5,82 ; N 14,81.
trouvé : C 54,14 ; H 5,83 ; N 14,58.

EXEMPLE 6 :

Synthèse du 1-{N-[p-(2-éthoxycarbonylaminoéthyl)benzènesulfonyl]-glycyl}-3,5-diméthylpyrazole.

On prépare ce composé en opérant comme dans l'exemple 5, par réaction de l'acétylacétone avec l'hydrazide de la N-p-(2-éthoxycarbonylaminoéthyl)benzènesulfonyl]-glycine en présence d'acide acétique. Une recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau donne le produit pur fondant à 126-127°C. Rendement 53,8 %.

Analyse :

calculé pour : $C_{18}H_{24}N_4O_5S \cdot 1/2H_2O$: C 51,92 ; H 6,01 ; N 13,45
trouvé : C 51,81 ; H 6,37 ; N 13,45.

EXEMPLE 7 :

Synthèse du 1-{N-[p-(2-éthoxycarbonylaminoéthyl)benzènesulfonyl]- β -alanyl}-3,5-diméthylpyrazole.

On prépare ce composé en opérant comme dans l'exemple 5, par réaction de l'acétylacétone avec l'hydrazide de la N-[p-(2-éthoxycarbonylaminoéthyl)benzènesulfonyl]- β -alanine en présence d'acide acétique. Une recristallisation dans un mélange d'éther et de n-hexane donne le produit cherché à l'état pur, point de fusion 107-108°C. Rendement 20,1 %.

Analyse :

calculé pour : $C_{19}H_{26}N_4O_5S$: C 54,02 ; H 6,20 ; N 13,26.
trouvé : C 54,10 ; H 6,44 ; N 13,04.

BAD ORIGINAL

EXEMPLE 8 :

Synthèse du 1-[N-(p-chlorobenzènesulfonyl)- β -alanyl]-3,5-diméthylpyrazole.

- On prépare ce composé en opérant comme dans l'exemple 5, par réaction de l'acétylacétone avec l'hydrazide de la N-(p-chlorobenzène-sulfonyl)- β -alanine en présence d'acide acétique. Une recristallisation dans de l'éthanol donne le produit pur fondant à 101°C. Rendement 76 %.

Analyse :

- 10 calculé pour $C_{14}H_{16}N_3O_3SCl$: C 49,20 ; H 4,72 ; N 12,30
trouvé : C 48,95 ; H 4,69 ; N 12,19.

EXEMPLE 9 :

- 15 Synthèse du 1-{N-{p-[2-(2-méthoxy-5-chlorobenzoylamino)-éthyl]benzènesulfonyl}glycyl}-3,5-diméthylpyrazole.

- On prépare ce composé en opérant de la même manière que dans l'exemple 5, par réaction de l'acétylacétone avec l'hydrazide de la N-{p-[2-(2-méthoxy-5-chlorobenzoylamino)éthyl]benzènesulfonyl}glycine en présence d'acide acétique.
20 Une recristallisation dans l'éthanol donne le produit pur fondant à 117-119°C. Rendement 47,6 %.

Analyse :

- calculé pour $C_{23}H_{25}N_4O_5SCl$: C 54,71 ; H 4,96 ; N 11,10
trouvé : C 54,61 ; H 5,07 ; N 10,82.

25 EXEMPLE 10 :

Synthèse du 1-[N-(p-cyclohexylbenzènesulfonyl)-glycyl]-3,5-diméthylpyrazole.

- On prépare ce composé en opérant comme dans l'exemple 5, par réaction de l'acétylacétone avec l'hydrazide de la N-(p-cyclohexylbenzènesulfonyl)glycine en présence d'acide acétique. Une recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther de pétrole donne le produit pur fondant à 138°C. Rendement 37,3 %.

Analyse :

- 35 calculé pour $C_{19}H_{25}N_3O_3S$: C 60,78 ; H 6,71 ; N 11,19
trouvé : C 60,85 ; H 6,86 ; N 10,96.

BAD ORIGINAL

EXEMPLE 11 :

Synthèse du 1-[N-(p-isobutylbenzènesulfonyl)-glycyl]-3,5-diméthylpyrazole.

- 5 On prépare ce composé comme dans l'exemple 5, par réaction de l'acétylacétone avec l'hydrazide de la N-(p-isobutylbenzènesulfonyl)glycine en présence d'acide acétique. Une recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther de pétrole donne le produit ci-dessus à l'état pur, point de fusion 124°C. Rendement 30,1 %.

10 Analyse :

calculé pour $C_{17}H_{23}N_3O_3S$: C 58,44 ; H 6,64 ; N 12,03
trouvé : C 58,16 ; H 6,72 ; N 11,95.

EXEMPLE 12 :

- 15 Synthèse du 1-[N-(p-chlorobenzènesulfonyl)- α -phénylglycyl]-3,5-diméthylpyrazole.

On chauffe à 80°C pendant 30 minutes une solution de 1,7 g d'hydrazide de la N-(p-chlorobenzènesulfonyl)- α -phényl-glycine et de 2,5 g d'acétylacétone dans 5 ml d'acide acétique, on concentre ensuite le mélange de réaction sous
20 pression réduite et on le dissout dans de l'acétate d'éthyle. On lave la solution avec une solution aqueuse à 5 % de K_2CO_3 , on la sèche sur du sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. Une recristallisation dans de l'éthanol donne 0,83 g de produit pur fondant à 160°C. Rendement 40,59 %.

25 Analyse :

calculé pour $C_{19}H_{18}N_3O_3SCl$: C 56,50 ; H 4,49 ; N 10,40
trouvé : C 56,43 ; H 4,50 ; N 10,25.

EXEMPLE 13 :

- 30 Synthèse du 1-[N-(p-chlorobenzènesulfonyl)-alanyl]-3,5-diméthylpyrazole.

On prépare ce composé en opérant comme dans l'exemple 12 ci-dessus, par réaction de l'acétylacétone avec l'hydrazide de la N-(p-chlorobenzènesulfonyl)alanine. Une recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther de pétrole
35 donne le produit pur fondant à 150°C. Rendement 31,9 %.

BAD ORIGINAL

Analyse :

calculé pour $C_{14}H_{16}N_3O_3SCl$: C 49,19 ; H 4,75 ; N 12,29
trouvé : C 49,35 ; H 4,86 ; N 11,98.

EXEMPLE 14 :

- 5 Synthèse du 1-[N-(p-chlorobenzènesulfonyl)-
phénylalanyl]-3,5-diméthylpyrazole.

On prépare ce composé en opérant comme dans
l'exemple 12, par réaction de l'acétylacétone avec l'hydrazide
de la N-(p-chlorobenzènesulfonyl)phénylalanine. Une recris-
tallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau donne le produit
10 pur fondant à 137-138°C. Rendement 25,4 %.

Analyse :

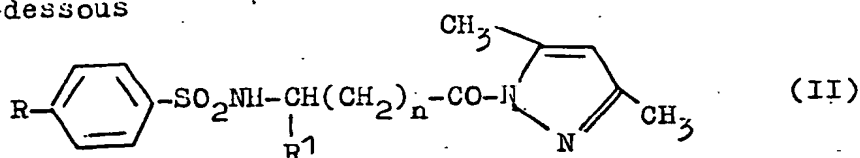
calculé pour $C_{20}H_{20}N_3O_3SCl$: C 57,47 ; H 4,82 ; N 10,05
trouvé : C 57,20 ; H 4,89 ; N 9,81.

BAD ORIGINAL

REVENDICATIONS

1.- Les composés caractérisés par la formule générale II ci-dessous

5



dans laquelle le symbole R représente le radical 2-acétylamino-éthyle, 2-éthoxycarbonylaminoéthyle, 2-(2'-méthoxy-5'-chlorobenzoylamino)éthyle, 2-(2'-pyrazine-carbonylamino)-éthyle, isobutyle ou cyclohexyle ou bien un atome de chlore, n est le nombre 0 ou 1 si R¹ est un atome d'hydrogène, tandis que n est le nombre 0 si R¹ est un radical méthyle, phényle ou benzyle.

2.- Composé selon la revendication 1; choisi dans le groupe des composés suivants :

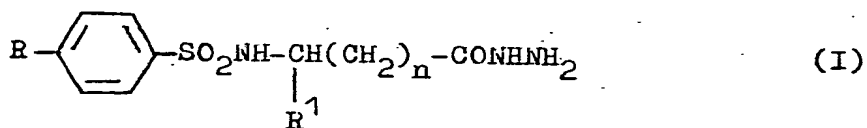
- 15 1-(N-p-chlorobenzènesulfonylglycyl)-3,5-diméthylpyrazole
- 1-{N-[p-(2-acétaminoéthyl)benzènesulfonyl]-β-alanyl}-3,5-diméthylpyrazole
- 1-{N-{p-[2-(2-pyrazinecarbonylamino)éthyl]benzènesulfonyl}-β-alanyl}-3,5-diméthylpyrazole
- 20 1-{N-[p-(2-acétaminoéthyl)benzènesulfonyl]glycyl}-3,5-diméthylpyrazole
- 1-{N-[p-(2-éthoxycarbonylaminoéthyl)benzènesulfonyl]-glycyl}-3,5-diméthylpyrazole
- 1-{N-[p-(2-éthoxycarbonylaminoéthyl)benzènesulfonyl]-β-alanyl}-3,5-diméthylpyrazole
- 25 1-[N-(p-chlorobenzènesulfonyl)-β-alanyl]-3,5-diméthylpyrazole
- 1-{N-{p-[2-(2-méthoxy-5-chlorobenzoylamino)éthyl]-benzènesulfonyl}glycyl}-3,5-diméthylpyrazole
- 1-[N-(p-cyclohexylbenzènesulfonyl)glycyl]-3,5-diméthylpyrazole
- 30 1-[N-(p-isobutylbenzènesulfonyl)glycyl]-3,5-diméthylpyrazole
- 1-[N-(p-chlorobenzènesulfonyl)-α-phénylglycyl]-3,5-diméthylpyrazole

BAD ORIGINAL

1-[N-(p-chlorobenzènesulfonyl)alanyl]-3,5-diméthylpyrazole

1-[N-(p-chlorobenzènesulfonyl)phénylalanyl]-3,5-diméthylpyrazole.

3.- Un procédé de préparation des composés de formule générale II selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acétylacétone avec un composé de formule générale I



R, R¹ et n ayant les mêmes significations que dans la formule II.

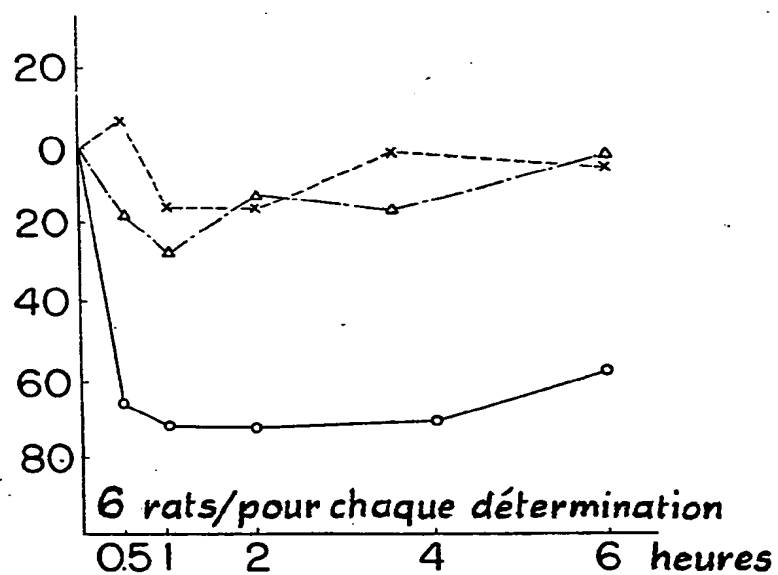
10

4.- Médicament utilisable notamment pour le traitement du diabète, caractérisé en ce qu'il comprend comme matière active un composé de formule II selon la revendication 1.

BAD ORIGINAL

AGL sériques (% d'abaissement par rapport au témoin)

○—○ **Composé 4** 50mg/kg
△—△ **Tolbutamide** 50mg/kg
x—x **Glymidine sodique** 50mg/kg



THIS PAGE BLANK (USPTO)